

**HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DENGAN DEFISIT FUNGSIONAL
NEUROLOGIS PADA PASIEN STROKE ISKEMIK**



Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I
Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran

Oleh :

FARAH MILA OKTAVIA

J500130067

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UMUM
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA**

2017

HALAMAN PERSETUJUAN

**HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DENGAN DEFISIT FUNGSIONAL
NEUROLOGIS PADA PASIEN STROKE ISKEMIK**

PUBLIKASI ILMIAH

oleh:

FARAH MILA OKTAVIA

J 50013 0067

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Pembimbing Utama

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Iwan Setiawan', written over a horizontal line.

Dr. Iwan Setiawan., Sp.S, M.Kes.

NIK. 110.1647

HALAMAN PENGESAHAN

**HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DENGAN DEFISIT FUNGSIONAL
NEUROLOGIS PADA PASIEN STROKE ISKEMIK**

OLEH:

FARAH MILA OKTAVIA

J 500 130 067

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Dan Pembimbing Utama Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta

Pada hari. Jumat....., 10 Maret..... 2017

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Dewan Penguji :

1. Dr. Yuni Prastyo Kurniati., Sp.P.A.,M.M.Kes.

(Ketua Dewan Pengui)

2. Dr. Retno Sintowati., M.Sc.

(Anggota I Dewan Penguji)

3. Dr. Iwan Setiawan., Sp.S, M.Kes.

(Anggota II Dewan Penguji)

(.....)

(.....)

(.....)

Dekan



DR. Dr. E.M. Sutrisna, M.Kes.

NIK: 919

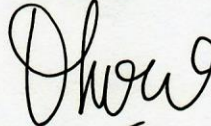
PERNYATAAN

Dengan ini penulis menyatakan bahwa naskah publikasi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi manapun dan sepanjang pengetahuan penulis tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, yang tertulis dalam naskah ini kecuali disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan penulis diatas, maka akan penulis pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, Maret 2017

Penulis



FARAH MILA OKTAVIA

J 500 1300 67

HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DENGAN DEFISIT FUNGSIONAL NEUROLOGIS PADA PASIEN STROKE ISKEMIK

Abstrak

Stroke merupakan gangguan fungsi otak yang terjadi secara mendadak disebabkan oleh gangguan vaskuler dan dapat menyebabkan kematian yang berlangsung selama 24 jam atau lebih dan akan mengakibatkan gangguan peredaran darah. Stroke merupakan penyebab kematian paling utama tersering di negara maju, setelah penyakit jantung koroner dan kanker. Inflamasi yang terjadi pada fase akut iskemik serebral akan menambah kerusakan pada area otak setelah kejadian iskemik. Kadar leukosit yang lebih tinggi dapat memprediksi presentasi klinis yang lebih buruk dan luaran fungsional yang buruk. Tujuan penelitian untuk mengetahui apakah ada hubungan jumlah leukosit dengan tingkat defisit fungsional neurologis di RS PKU Aisyiyah Boyolali dan RSUD Karanganyar. Metode penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan metode cross sectional untuk mengetahui hubungan jumlah leukosit dengan defisit fungsional neurologis pada pasien stroke iskemik. Hasil Penelitian ini diperoleh 3 pasien dari 17 pasien stroke iskemik dengan defisit neurologis yang berat pada pasien stroke iskemik leukosit normal, sedangkan pada pasien stroke iskemik leukosit tinggi ditemukan 10 pasien dari 17 pasien stroke iskemik yang memiliki defisit neurologis berat. Dari analisis uji statistik Uji Fisher's diperoleh nilai $p = 0,006$ ($p < 0,05$). Kesimpulannya terdapat hubungan jumlah leukosit dengan defisit fungsional neurologis pada pasien stroke iskemik.

Kata Kunci : Stroke iskemik, Jumlah leukosit, Defisit fungsional neurologis

Abstract

Stroke is brain function disorder that occurs suddenly due to vascular disorders and can lead to death, which lasted for 24 hours or more and will lead to circulatory disorders. Stroke is the most common primary cause of death in most developed countries, coronary heart disease and cancer. Inflammation that occurs in the acute phase of cerebral ischemia will increase the damage to areas of the brain after ischemic events. Higher levels of Leukocytes can predict poorer clinical presentation and poor functional outcomes. The objective is to determine whether there is a relationship leukocyte count with functional neurological deficit levels in PKU Hospital Aisyiyah Boyolali and Karanganyar District Hospital. The methods of research, this research method using observational analytic cross sectional method to determine the relationship of the number of leukocytes with neurological functional deficits in patients with ischemic stroke. Results of research are obtained 3 patients out of 17 patients with ischemic stroke with severe neurological deficits in patients

with ischemic stroke normal leukocytes, whereas in patients with ischemic stroke elevated leukocyte found in 10 patients out of 17 patients with ischemic stroke who had severe neurological deficits. From the analysis of test Fisher's statistical test obtained by value $p = 0.006$ ($p < 0.05$). There is a relationship between the amount of leukocyte and functional neurological deficits in patients with ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke, WBC amount, neurological functional deficit

1. PENDAHULUAN

Stroke menurut WHO (World Health Organisation) merupakan gangguan fungsi otak yang terjadi secara mendadak disebabkan oleh gangguan vaskuler dan dapat menyebabkan kematian yang berlangsung selama 24 jam atau lebih dan akan mengakibatkan gangguan peredaran darah (Truelsen *et al.*, 2000). Stroke merupakan penyebab kematian paling utama tersering di negara maju, setelah penyakit jantung koroner dan kanker (Bartoli *et al.*, 2013). Berdasarkan data WHO pada tahun 2008, stroke merupakan penyebab kematian nomor dua di dunia dan merupakan penyakit keenam yang menjadi penyebab kematian pada negara yang berpenghasilan rendah dan juga penyebab kematian kedua pada negara berpenghasilan sedang dan tinggi. Pada kasus yang tidak meninggal dapat terjadi beberapa kemungkinan seperti Stroke berulang (*Recurrent Stroke*), demensia, dan depresi. Kini angka kejadian stroke di Indonesia telah meningkat. Salah satunya adalah Indonesia yang merupakan negara maju dengan jumlah penderita stroke terbesar di Asia. Dari data South East Asian Medical Information Centre (SEAMIC) diketahui bahwa angka kematian stroke yang terbesar adalah di Indonesia yang kemudian diikuti secara berurutan oleh Filipina, Singapura, Brunei, Malaysia, dan Thailand (Dinata *et al.*, 2013).

Prevalensi penyakit stroke di Indonesia terjadi peningkatan dalam kurun waktu 6 tahun dari 2007-2013. Hal tersebut terjadi di semua kelompok usia (Riskesdas, 2007). Gejala klinis stroke iskemik pada anak tidak berbeda dengan dewasa, tetapi timbulnya gejala klinis tersebut akan bervariasi menurut usia (Mallick *et al.*, 2014). Pada usia dewasa muda, etiologi dari stroke iskemik

berbeda dan sangat bervariasi jika dibandingkan dengan usia lanjut (Dash *et al.*, 2014).

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa adanya peningkatan leukosit yang signifikan terhadap manifestasi klinis iskhemi serebral, terkait dengan kerusakan struktural jaringan otak atau adanya kenaikan aktivitas simpatis dan korteks adrenal. Peranan kadar netrofil dalam cedera iskhemi reperfusi menunjukkan adanya keterkaitan antara akumulasi kadar netrofil dan kerusakan pada jaringan (Bednar *et al.*, 1997). Adanya kontroversi terhadap konsep jumlah leukosit dengan prognostik stroke iskemik dikemukakan berdasarkan penelitian di Rafsanjan Iran yang menyatakan bahwa kadar leukosit yang tinggi pada saat masuk rumah sakit tidak memiliki hubungan dengan prognostik pada mortalitas pasien stroke iskemik akut (Iranmanesh *et al.*, 2014). Maka dari itu penulis terdorong ingin melakukan penelitian hubungan jumlah leukosit dengan defisit fungsional neurologis pada pasien stroke iskemik di dua lokasi yaitu : RS PKU Aisyiyah Boyolali dan RSUD Karanganyar

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode penelitian observasional analitik dengan pendekatan metode *cross sectional*. Penelitian dilakukan di dua lokasi yaitu : RS PKU Aisyiyah Boyolali dan RSUD Karanganyar. Penelitian dilakukan pada bulan November - Desember 2016. Pengambilan sampel menggunakan prinsip *purposive sampling*, yaitu pengambilan sampel sesuai kriteria inklusi dan kriteria eksklusi penelitian (Notoatmodjo, 2010). Kriteria sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah pasien stroke iskemik yang didiagnosis dengan pemeriksaan CT Scan, pasien stroke iskemik yang memiliki data rekam medis lengkap, dan pasien stroke iskemik laki-laki dan perempuan yang berusia diatas 25 tahun. Teknik pengambilan data dalam penelitian ini dengan menggunakan rekam medis pasien stroke iskemik untuk menunjukkan kadar leukosit pasien dan Kuisisioner NIHSS untuk mengukur defisit fungsional neurologis pada pasien stroke iskemik. Analisa

data yang digunakan adalah analitik komparatif ordinal-ordinal, maka uji statistik yang digunakan adalah *uji fishers*.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 17 sampel memenuhi kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian ini dan sampel diambil dengan menggunakan teknik purposive sampling.

1. Distribusi Sampel Penelitian Berdasarkan Usia

Tabel 3.1 Distribusi Sampel Penelitian Berdasarkan Usia

Usia	Jumlah	Presentase
40 – 59 tahun	11	32,4%
60 – 74 tahun	20	58,8%
75 – 90 tahun	3	8,8%
Total	34	100%

Sumber Data Primer

Berdasarkan Tabel 4.1 diketahui bahwa pasien stroke iskemik dengan usia 40 – 59 tahun sebanyak 11 pasien (32,4%), usia 60 – 74 tahun sebanyak 20 pasien (58,8%), usia 75 – 90 tahun sebanyak 3 pasien (8,8%). Dari tabel tersebut didapatkan penderita stroke iskemik lebih banyak terdapat usia 60-74 tahun. Penderita stroke lebih sering terjadi pada usia tua, yaitu usia lebih dari 40 tahun. Pada kejadian stroke terjadi peningkatan frekuensi dimana terjadi seiring dengan peningkatan usia yang berhubungan dengan proses penuaan, dimana pada semua organ tubuh telah menjadi tidak elastis terutama pada bagian-bagian endotel yang sudah terjadi penebalan pada bagian intima, maka menyebabkan lumen pada pembuluh darah semakin menyempit dan menimbulkan dampak pada penurunan aliran darah yang menuju ke otak. Efek dari adanya penuaan terhadap sistem kardiovaskular dan serebrovaskular, serta adanya faktor resiko lain yang terjadi dalam jangka waktu tertentu

menyebabkan seseorang lebih rentan terkena serangan stroke (Christanto et al., 2014).

2. Distribusi Sampel Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 3.2 Distribusi Sampel Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah	Presentase
Laki – laki	14	41,2%
Perempuan	20	58,8%
Total	34	100%

Sumber Data Primer

Berdasarkan Tabel 4.2 diketahui bahwa pasien stroke iskemik yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 14 pasien (41,2%), dan pasien stroke iskemik yang berjenis kelamin perempuan sebanyak 20 pasien (58,8%). Berdasarkan tabel tersebut didapatkan jenis kelamin wanita lebih banyak terkena serangan stroke dibanding laki-laki, karena kejadian stroke pada perempuan dikatakan meningkat pada usia pasca menopause, karena pada saat sebelum menopause perempuan telah dilindungi oleh hormone esterogen yang memiliki peran dalam peningkatan HDL, dimana pada HDL sangat berperan dalam pencegahan proses terjadinya aterosklerosis (Price dan Wilson, 2006).

3. Distribusi Sampel Penelitian Berdasarkan Jumlah Leukosit

Tabel 3.3 Distribusi Sampel Penelitian Berdasarkan Jumlah Leukosit

Jumlah Leukosit	Jumlah	Presentase
Normal	17	50,0%
Tinggi	17	50,0%
Total	34	100%

Sumber Data Primer

Berdasarkan Tabel 4.3 diketahui pasien stroke iskemik dengan jumlah leukosit normal sebanyak 17 pasien (50,0%), dan pasien stroke iskemik dengan

jumlah leukosit yang tinggi sebanyak 17 pasien (50,0%). Besarnya luas kerusakan pada jaringan otak berhubungan dengan adanya akumulasi leukosit. Akumulasi leukosit pada pasien stroke iskemik lebih banyak ditemukan pada bagian tengah iskemik, namun akumulasi leukosit tidak didapatkan pada pasien dengan ukuran infark yang kecil pada pemeriksaan CT-Scan dan MRI. Pelepasan leukosit ke jaringan otak pada pasien stroke iskemik merupakan salah satu reaksi dari sistem saraf pusat dimana leukosit akan masuk menuju ke otak dan mengalami injury yang dimulai dengan adhesi endotel yang melalui beberapa tahap hingga sampai jaringan otak. Leukosit akan muncul setelah terjadi pelepasan sitokin pada daerah injury yang akan memicu leukosit yang berada di marginal pool dan leukosit tersebut akan matur di sumsum tulang dan memasuki sirkulasi. Di dalam sirkulasi, neutrofil akan dibagi menjadi dua pool. Satu pool disirkulasi bebas dan yang kedua merupakan pool yang terletak di tepi dinding pembuluh darah. Ketika ada stimulasi dari inflamasi, infeksi, obat, pool sel yang di tepi pembuluh darah akan melakukan pelepasan diri ke dalam sirkulasi (Muhibbi, 2004).

4. Distribusi Sampel Penelitian Berdasarkan Defisit Neurologis

Tabel 3.4 Distribusi Sampel Penelitian Berdasarkan Defisit Neurologis

Defisit Neurologis	Jumlah	Presentase
Ringan	6	17,6%
Sedang	15	44,1%
Berat	13	38,2%
Total	34	100%

Sumber Data Primer

Berdasarkan Tabel 4.4 diatas diketahui pasien stroke iskemik dengan defisit neurologis ringan sebanyak 6 pasien (17,6%), defisit neurologis sedang sebanyak 15 pasien (44,1%), defisit neurologis berat sebanyak 13 pasien (38,2%). Stroke merupakan penyebab kecacatan utama yang tidak hanya diakibatkan disfungsi motorik, namun juga terdapat fungsi kognitif yang terjadi pada pasien stroke

iskemik. Gangguan kognitif ini biasanya meningkatkan sesuai dengan fase stroke dan dapat mengakibatkan langsung lokasi infark (Gottesmen dan Hillis, 2010).

Tabel 4.5 Hubungan Jumlah Leukosit dengan Defisit Fungsional Neurologis pada Pasien Stroke Iskemik

Jumlah Leukosit	Defisit Neurologis			Total	P
	Ringan	Sedang	Berat		
	N (%)	N (%)	N (%)		
Normal	6 (17,6%)	8 (23,5%)	3 (8,8%)	17 (50,0%)	0,006
Tinggi	0 (0%)	7 (20,6%)	10 (29,4%)	17 (50,0%)	
Total	6 (17,6%)	15 (44,1%)	13 (38,2%)	34 (100%)	

Sumber Data Primer

Berdasarkan Tabel 4.5 memberikan gambaran data yang diperoleh yaitu data jumlah leukosit dan data defisit neurologis pada pasien stroke iskemik yang memiliki jumlah leukosit yang normal dan jumlah leukosit yang tinggi. Diketahui bahwa pasien stroke iskemik yang memiliki jumlah leukosit normal dengan defisit neurologis ringan sebanyak 6 pasien (17,6%), defisit neurologis sedang sebanyak 8 pasien (23,5%), defisit neurologis berat sebanyak 3 pasien (8,8%). Pasien stroke iskemik yang memiliki jumlah leukosit tinggi dengan defisit neurologis ringan tidak didapatkan, defisit neurologis sedang sebanyak 7 pasien (20,6%), defisit neurologis berat sebanyak 10 pasien (29,4%). Berdasarkan analisis data sampel dengan uji Fishers, nilai $p = 0.006$ yang dapat disimpulkan bahwa terdapat adanya hubungan antara jumlah leukosit dengan defisit neurologis pada pasien stroke iskemik. Hasil dari penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Gofir (2014), yang menyatakan bahwa pasien stroke iskemik akut dengan angka leukosit tinggi akan mengalami outcome klinis yang lebih buruk dan masa

perawatan lebih lama secara signifikan. Penelitian ini membuktikan bahwa angka leukosit memiliki korelasi terhadap hasil akhir outcome klinis dan lama perawatan pada pasien stroke iskemik akut. Menurut Muhibbi (2004), sel asal umum (pluripotensial) setelah terjadi sejumlah pembelahan sel dan langkah diferensiasi, menjadi urutan sel progenitor untuk tiga jalur sel sumsum tulang utama yaitu eritroid, granulosit dan monositik, megakariosit sebagaimana sel yang berasal dari limfoid. Tiga perempat sel-sel yang berinti di sumsum tulang memproduksi leukosit. Salah satunya stem cell yang berpoliferasi dan berdiferensiasi menjadi granulosit, monosit, dan limfosit, yang bersama terdiri absolut hitung leukosit. Pematangan sel leukosit di sumsum tulang dan terjadi pelepasan ke dalam sirkulasi yang dipengaruhi oleh berbagai faktor interleukin, faktor nekrosis tumor (TNF) dan komponen komplemen. Semakin tinggi jumlah leukosit darah, semakin besar volume lesi. Hal ini disebabkan pada leukosit teraktivasi menyebabkan kerusakan lebih jauh pada lesi iskemik melalui mekanisme reperfusi atau cedera sekunder. Semakin tinggi volume lesi maka semakin tinggi jumlah leukosit dan neutrofil pada stroke iskemik sehingga jumlah leukosit yang tinggi dapat memprediksi besarnya volume lesi dan tingkat keparahan stroke (Mitsios et al., 2006). Bahwa semakin adanya peningkatan volume lesi maka terjadi peningkatan jumlah leukosit dan neutrofil pada stroke iskemik maupun stroke hemoragik, sehingga adanya peningkatan leukosit dapat memprediksi besarnya volume lesi (Hatta et al., 2010). Keterbatasan penelitian adalah jumlah leukosit yang diteliti hanya jumlah leukosit pada saat masuk rumah sakit, dan tidak meneliti jumlah leukosit saat keluar dari rumah sakit, penelitian ini menggunakan desain penelitian secara cross sectional yang diambil dalam satu waktu sehingga perlu desain penelitian lain seperti desain penelitian secara cohort agar dapat mengidentifikasi faktor resiko lain dan diikuti secara prospektif timbulnya dampak dari faktor resiko tersebut, banyak variabel perancu yang belum dapat dikendalikan.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan jumlah leukosit dengan defisit fungsional neurologis pada pasien stroke iskemik ($p = 0,006$)

PERSANTUNAN

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terimakasih yang tulus kepada RSUD Karanganyar dan RS PKU Aisyiah Boyolali yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian ini sehingga dapat berjalan dengan lancar dan baik. Kepada DR. Dr. E.M. Sutrisna, M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta, Dr. Erna Herawati, Sp.KJ., selaku kepala biro skripsi, Dr. Iwan Setiawan, M.Kes., Sp.S., Dr. Yuni Prastyo Kurniati., Sp.P.A., M.M.Kes., Dr. Retno Sintowati, M.Sc yang telah membimbing, memotivasi, dan memberikan arahan kepada penulis. Segenap dosen dan staff Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta, Keluarga tercinta, dan semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Bartoli, F., Lilli, N., Lax, A., Crocamo, C., Mantero, V., Carrà, G., et al. 2013. Depression after Stroke and Risk of Mortality: A Systematic Review and Meta Analysis. *Stroke Research and Treatment*, Volume 2013:1-11.
- Bednar, M., Gross, C., Howard, D., Lynn, M., 1997. Neutrophil activation in acute human central nervous system injury. *Neurol Res*, 19(6):588-92.
- Christanto, R., Mahama, C., Tumboimbela, M., 2012. Profil Faktor-faktor Risiko Pada Pasien Stroke Yang Dirawat Inap di Irina F Neurologi RSUP Prof.Dr.R.D.Kandou Manado. *eCI*, 2(3):1-4.
- Dash, D., Bhashin, A., Pandit, A. k., Tripathi, M., bhatia, R., Prasad, K., et al. 2014. Risk Factors and Etiologies of Ischemic Strokes in Young Patient: A Tertiary Hospital Study in North India. *Department of Neurology, All India Institute of Medical Sciences, Delhi, India*, 16(3):173-177.
- Dinata, A. C., Safrita, Y., Sastri, S., 2013. Gambaran Faktor Risiko dan Tipe Stroke pada Pasien Rawat Inap di Bagian Penyakit Dalam RSUD Kabupaten

- Solok Selatan Periode 1 Januari-31 Juni 2012. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 2013; 2(2).
- Gofir, A., Indera., 2013. Hitung Angka Leukosit Sebagai Salah Satu Prediktor Prognosis Functional Outcome dan Lama Perawatan Rumah Sakit Pada Stroke Iskemik Akut . *Media Litbangkes* , Vol. 24 No. 2, 67-74.
- Gottesman, R. F., Hillis, A. E., 2010. Predictors and assesment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *NIH Public Access*, 9(9(: 895-905.
- Hatta, S. W., Ilyas, W., Murtala, B., Liyadi, F., 2010. Profil Hitung Leukosit Darah Pada Fase Akut Stroke Hemoragik dan Stroke Iskemik di Hubungankan Volume Lesi Pada Pemeriksaan CT Scan Kepala. *[Tesis] Universitas Hasanuddin Makassar*.
- Iranmanesh, F., Zia-Sheykholeslami, N., Vakilian, A., Sayadi, A., 2012. Relationship between White Blood Cell Count and Mortality in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, Volume 16, Number 6.
- Mallick, A. A., Ganesan, V., Kirkham, F. J., Fallon, P., Hedderly, T., McShane, T., et al. 2013. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *The Lancet Neurology*, Volume 13, No. 1, p35–43.
- Muhibbi, S., 2004. Jumlah leukosit sebagai indikator keluaran penyakit stroke iskemik. *Tesis untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai sarjana S-2 Magister Ilmu Biomedik Semarang. Universitas Diponegoro*.
- Notoatmodjo, S., 2010. *Metode Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Price , S. A., Wilson, L. M., 2006. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Edisi 6. Vol II*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Riskesdas., 2013. Riset Kesehatan Dasar. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Kementrian Kesehatan RI*.
- Truelsen, T., Begg, S., Mathers, C., 2000. *The global burden of cerebrovascular* . Geneva: WHO.